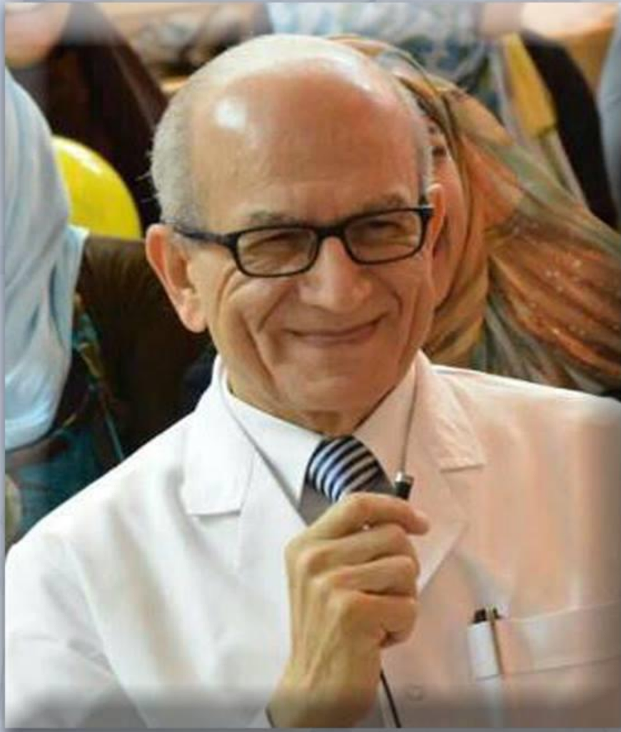
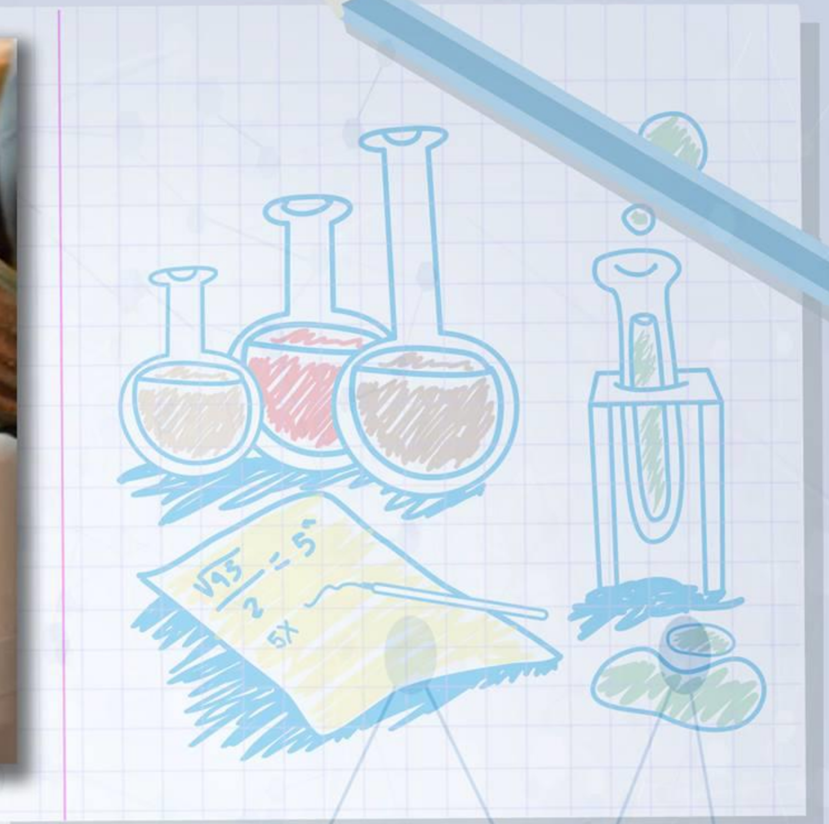




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

" Carbohydrate Metabolism "

" Glycogenolysis "

MEDICAL SHA5BTA
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

تكملة لموضوع ال glycogenolysis .....

- **أولا الخطوات :**

1- تحضير Glycogen Chains بإنزيم Phosphorylase وده بيحصل بإضافة Pi وبينتج عنه Glucose 1-Phosphate , وبحط الفوسفات فى C1 عشان دى المكان اللى بيدخل فيه الفوسفات فى تكوين ال Glycogen

2- بعد ما نوصل الى ان كل Branch فيه 4 Glucose Units بعمل ازالة لل branches بإنزيم اسمه Debranching enzyme ..... وده بيتم على كذا مرحلة :

a) فى اول مرحلة باستخدام انزيم **Glucosyl 4:4 Transferase Enzyme** لنقل 3 Glucose Units من برانش للآخر وده بيترك لى 1 Glucose Residue عند 1, 6 branching point

b) فى المرحلة التانية باستخدام انزيم Amylo alpha 1,6-Glucosidase بإضافة H_2O لكسر ال alpha 1,6 linkage يعنى بعمل hydrolysis وده بيدينى free glucose

- التكسير بإضافة ال Pi بيبقى بنسبة أكبر من التكسير بال H_2O وده لانه اقل فى استخدام ATP وانا بعمل phosphorylation وبالتالى نسبة ال Glucose 1-Phosphate اكبر من نسبة ال free glucose

c) فى المرحلة التالتة باستخدام انزيم Phosphoglucomutase واللى فيها بيحصل ان ال Glucose 1-Posphate بيتحول الى Glucose 6-Phosphate

d) فى المرحلة الرابعة باستخدام انزيم Glucose 6-Phosphatase وده بيحصل باضافة H_2O

e) blood glucose ← Glycogen

Glucose + Pi ← Glucose 6-Phosphate

وده بيحصل فى 3 اماكن بس Liver – Kidney – Intestine

- لكن فى العضلة الانزيم ده مش موجود وبالتالى مش بعرف اعمل جلوكوز لكن بحول ال Glycogen الى Pyruvate او Lactose
- مش بعرف اعملها فى العضلة عشان ماعنديش انزيم Glucose 6-Phoosphatase
- فى ال Liver بعرف اعمل Glycogenolysis عشان ده مكان تكسير ال Glucose ومكان ال Lipolysis
- فى ال Intestine بعمل Glycogenolysis عشان ده مكان امتصاص ال جلوكوز وبعمل العملية دى عشان مايحصلش Phosphorylation للجلوكوز ويتحبس فى ال intestine
- ال Glycogenolysis دى عبارة عن تكسير ال Glycogen اللى هو storage of glucose الى blood glucose ماعدا العضلة واللى بيتكسر فيها الى pyruvate او lactose

• ثانيا ال Regulation :

ال regulation هامة ، وبديهيا بتكون عكس ال regulation of glycogenesis بس بتتشابه معاها فى انها بتتكون من حاجتين رئيسيتين " covalent & allosteric modification " هنا ال regulation بتتوقف على المكان اللى بتحصل فيه والوسيلة

A) Regulation من خلال التحكم فى glycogen phosphorylase enzyme:

1- عن طريق ال covalent modification ....

واللى بتبقى عكس ال glycogenesis لان هنا ال active هو ال phosphorylated form of enzyme

هنا الانزيم مش phosphorylase kinase زى مافى ال glycogenesis لكن الانزيم اللى هنا glycogen phosphorylase ... وده معناه ان فى التكسير بيبقى الانزيم specialized اكتر من البناء

- لازم افرق بين ...

a- Glycogenesis ... اللى هو بناء ال glycogen
b- Glycogenolysis ... اللى هو تكسير ال glycogen
c- Glycolysis ... اللى هو اكسدة ال glucose من ال CHO
d- Glyconeogenesis ... اللى هو الحصول على ال glucose من مصادر اخرى غير ال CHO زى ال Lactate & Glycerol & Ptns

- ال phosphorylation بيتم عن طريق :

a- لو المركب فيه P اصلا ... مش بستخدم ATP
b- لو المركب مش فيه P ... بستخدم ATP
c- ال P بحطه فى الانزيم اللى اساسا بيتكون من بروتين اللى هو جاى من A.A زى ال Serine & Therionin عشان دى هى ال A.A اللى فيها OH

المركب بعد كده يبقى ACTIVE او INACTIVE

وده من انواع ال Covalent modification

- فى ال glycogenolysis بحط ال phosphate بإنزيم خاص "phosphorylase kinase "

وده طبعا بيختلف عن

- ال glycogenesis واللى فيه بحط ال phosphate بإنزيم عام " protein konase A "

- فى ال glycogenolysis وال glucogenesis بشيل ال phosphate بإنزيم عام " protein phosphatase 1 "
- ال protein phosphatase 1 ... بيزود ال insulin وبالتالى بيزود ال active ... بينقص ال c-AMP وبالتالى بينقص ال active form

- ***C-AMP بييجي كالتالي :***

- Epinephrin & Glucagon → +++ Adenyl Cyclase → +++ c-AMP → +++ Ptn phosphatase 1 & Ptn kinase A

2- عن طريق ال allosteric modification .....

وده ان مواد تمسك فى غير ال active form فيعمل conformational changes وبالتالى يعمل inhibition او stimulation

a) Glycogen phosphorylase b " inactive form " + → c-AMP
وده بخليه active حتى وان كان فى ال inactive form
يعنى مش محتاج احولو تانى " active " phosphorylated

b) Glycogen phosphorylase a " phosphorylated – active form " --- → ATP & G6P

*وده على عكس اللى فات فى ال glycogen بيخلى ال inactive يبقى active ودا من غير ما يحولوا الى dephosphorylated

*وده متوقع علشان لما ال glycogen يزيد اكيد لازم اعمل inhibition للخطوة اللى بتحولى او بتكسرلى ال glycogen اللى هو started glucose الى free glucose

*تأثير ال glucose ده بيحصل فى ال liver بس وده بيبقى غير تأثير ال glycogenعلشان ال glycogen بيشتغل على طول على ال active form of glycogen phosphorylase لكن ال glucose بيزود الانزيم Ptn phosphorylase 1 مما يعنى انه بيقلل ال active form

3- ال phosphorylase kinase ده بينشط ال allosteric بردو لكن الفرق ان ده ليه 2forms :

a) Phosphorylase kinase A عبارة عن ال active form بيبقى phosphorylated
b) Phosphorylase kinase Bعبارة عن inactive form وبيبقى dephosphorylated

*بحول ال inactive form الى active فى وجود ال Ptn kinase A
*اذاً ولانه active فبيتصنع بال Ptn kinase A

*اذاً :

Insulin→ -- Ptn kinase A→ -- active form *

*Glucagon & Epine→ Adenyl Cyclase → c-AMP→ ++Ptn kinase A→ ++ active form

*بحول ال active form الى inactive في وجود ال Ptn phosphatase

*اذاً ولانه inactive فبيتصنع بال Ptn phosphatase

*اذاً :

insulin→ ++Ptn phosphatase→ ++inactive→ --active*

*c-AMP→ --Ptn phosphatase→ --inactive→ ++active

4- *تابع ال allosteric modification :*

a) ال phosphorylase kinase بيتكون من 4 subunits وهى α , β , ϒ , δ

*ال α ... هى ال structure

*ال β ... هى ال phosphorylation site

*ال ϒ ... هى ال active site

*ال δ ... هى ال binding site Ca^{++} ... وده زى ptn ال calmodulin ...

وده منتشر جدا فى الخلايا ... وبيحتوى على 4 binding sites for ca^{++}

*ال Ca^{++} بيحول ال inactive form الى active بدون phosphorylation

وده اهميته بتبان فى ال muscle contraction ... ولو مسك ال Ca^{++} فى ال active form بيخليه اكثر نشاطاً

b) فى ال glycogenesis الانزيم اللى بيبنى ال glycogen بيتكون من 1 subunit وبتكون α ويسمى glycogensynthesea وده بيبقى ال active form وبيكون dephosphorylated

c) كده فيه خطوة زيادة وهى انى بنشط الانزيم ثم الانزيم ينشط الانزيم الاخر وبالتالى ده ليه فايدة كبيرة وهى ان الخلية بيحصل لها amplification لان التنشيط بيبقى مضاعف لانى بحتاج ال glucose بسرعة فى ال fastingبالذات

*ال covalent modification دى بال horomones

*ال allosteric modification بال small molecules

• نرجع تانى لطرق ال Regulation :

B(ال regulation فى ال liver :

- بيعتمد على ال availability of substrate واللى بيعتمد على الحالة سواء كانت fasting or feeding

1- ال fasting ← hypoglycemia

وبينتج عنه :

- نقص ال insulin
- زيادة ال glycogen
- زيادة ال epinephrine
- نقص ال ATP & Glc. & G6P

* وبالتالى بيزود ال glycogen phosphorylse

2- ال feeding ← hyperglycemia

وبينتج عنه :

- زيادة ال insulin
- نقص ال glycogen
- نقص ال epinephrine
- زيادة ال G6P & Gluc. & ATP

* وبالتالى بينقص ال glycogen phosphorylase

C(ال regulation فى ال Muscle :

* وده خاص بال muscle بس خاصة فى ال contraction لان ال glycogen فيها لا يتحول الى blood glucose

* اذاً ال glycemia مش بتأثر على muscle glycogen ... وبالتالى بتعتمد على حالة ال muscle سواء فى ال rest or exercise

1- فى حالة ال exercise .....

epinephrine ++

G6P & ATP --

Ca^{++} & AMP ++

وبينتج عنه زيادة ال Glycogen Phosphorylase

2- في حالة ال resting .....

ATP & G6P ++

وبينتج عنه نقص ال Glycogen Phosphorylase وبالتالى نقص ال Glycogenolysis

- فيه انزيمات بتكون constant بيتم التحكم فيها عن طريق ال stimulation او ال inhibition
- فيه انزيمات تانية بيتم التحكم فيها عن طريق انتاجها نفسه

- ***وهنا بعقد مقارنة بين ال liver glycogen & muscle glycogen :***

	Liver Glycogen	Muscle Glycogen
Amount	6% ≈ 100 g	1-2% ≈ 350 g
Source	Dietary hexoses Gluconeogenesis	Blood glucose
Function	Source of blood Glc	Energy for muscle contrac Cori's cycle → blood gluco
Diet	↑↑↑	↑
Exercise	↓	↓↓↓
Glucagon	↓↓↓	No effect
Epinephrine	↓	↓↓↓
Insulin	↑↑↑	↑
Glucocorticoids	↑↑↑	↑
Growth Hormone	↑↑↑	↑
Thyroid Hormone	↓	↓

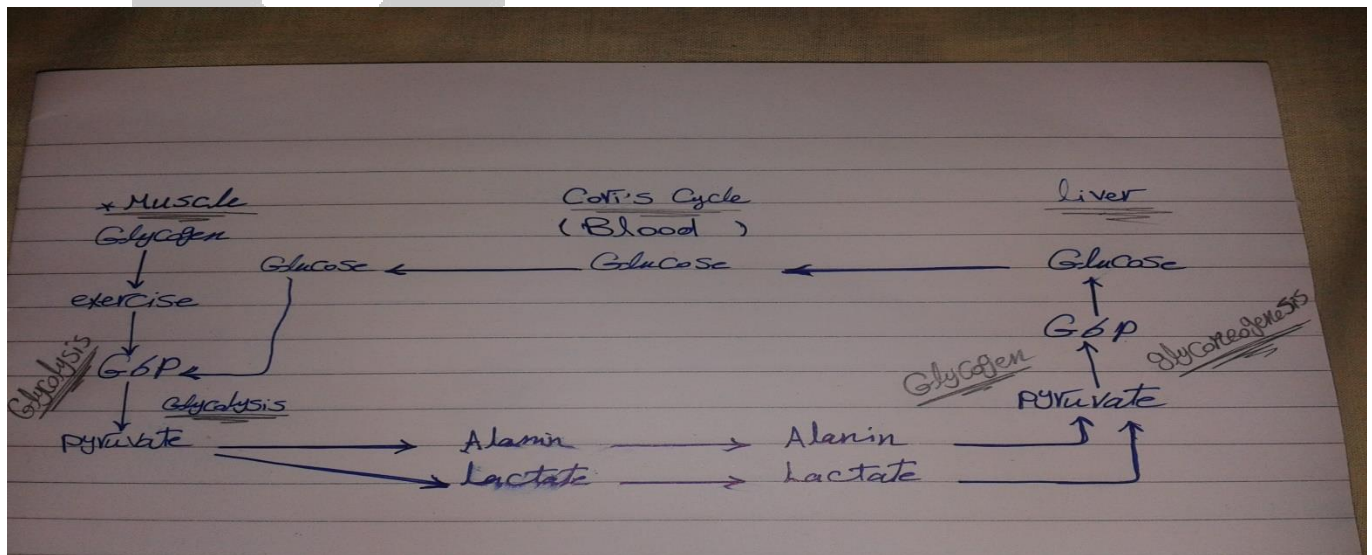
Muscle Phosphorylase

- It is a dimer
- Each subunit contains a molecule of **pyridoxal phosphate**

- ال glycogen مش بيأثر على ال muscles لان مالوش فيها receptors
- ال GH & Glucocorticoids يعتبروا anti-insulin ومع ذلك بيزودوا ال glycogen فى ال liver ... عكس ال insulin عن طريق انهم بيزودو ال glycogenesis

- ال Dimer or muscle phosphorylase يعنى بيتكون من 2 subunits وكل subunit بيحتوى على molecule بتاع pyridoxal phosphate

- عرفنا قبل كدا ان ال muscle glycogen خاص بال muscle بس وان مش ممكن احوله الى blood glucose ... لكن هنا فيه استثناء من خلال حاجة اسمها cori's cycle ... ودى تكسير ال glycogen فى ال exercise ثم يمشى فى glycolysis ويدينى pyruvate اللى بيكون اما lactate او alanine ... وبدل ال A.A بيدخلو ال blood ثم بيدخلو ال liver ويدخلوا الى gluconeogenesis ويكونوا G6P ثم glucose يدخل ال blood



- بتحصل اى cori's cycle فى ال red cells عشان مافيهاش mitochondria
- السبب مختلف لما تحصل فى ال liver عشان مافيهاش enzyme
- الفرق الاخر ان فى ال red cells بتحصل باستمرار بينما فى ال muscle بتحصل فى حالة ال exercise بس
- تعتبر ال cori's cycle وسيلة للتخلص من ال lactate فى ال muscle وبكده ما يحصلش acidosis وعشان كده ممكن نسميها Glucose-Lactate Cycle

- ***<u>فيه cycle اخرى بسميها Glucose-Alanin Cycle :</u>***

ودى فيها ال muscle بيطلع alanine من ال pyruvate بانزيم ALT ثم يمشى زى ال Glucose-Lactate Cycle مابين ال blood & muscle & liver

ال cycle دى بتحصل اكتر فى ال fasting

*Glycogen storage disease :

* ودى امراض سببها جينات بناء او تكسير ال glycogen وده بيخلى ال glucose كتير وخاصة فى ال liver & intestine & muscle & kidney وده بيحصل فيها glycogen ccumulation & glucose accumulation

* من اهم انواعها :

1- نقص ال glucose 6-phosphatase من ال liver & kidney & intestine وبنسميه Forgerfie disease

المشاكل اللى بتحصل عند نقص الانزيم ده :

- نقص ال blood glucose
- تعطيل ال glycogenesis
- تعطيل ال glycogenolysis
- marked lasting hypoglycemia
- liver glycogen will accumulate
- enlargement of liver & kidney & may be intestine

- *اللى بيزود ال lactic acidosis :*

1- من ال muscle لان ال epinephrine عالى
2- من ال liver عشان ال lactic acid اللى بيطلع مابقدرش اعمل له glycogeneogenesis وبيفضل فى ال blood

- اذا نقص ال Glucose 6-phosphatase بيرتفع ال Glucose 6-phosphte فيدخل فى glycolysis وده سبب ان مش بتعلى ال keton bodies مع ان المفروض سبتها تعلى لان ال lipids بتتحول ليها لكن فى هذه الحالة بخرجها و اقللها لانى بعمل glycolysis
- بيمشى ايضا فى ال pentose pathway وبيطلع urine فبيزود ال urine blood

• Blood Glucose Level and its Regulation : هاااااااااااااااام

- ال regulation بتتوقف على عوامل بتضيف glucose للدم وعوامل بتشيل glucose من الدم
- بنفضل التخزين لل glucose على شكل glycogen اولا ثم على هيئة fat عشان لما يبقى glycogen يبقى محتفظ بتكوينه
- ال fats لما تتكسر لازم يحصل oxidation of CHO مايعرفش يتأكسد لوحده عشان عشان مايعرفش يدينى oxaloacetate وبيدينى acetyl co.A بس

- يحصل ال excretion لل glucose فى ال urine لما يعلى عن ال renal threshold اللى هو 180 mg/dl

- Normal fasting (6-12)h blood glucose = 70 : 100 mg/dl
- 1 hour after CHO meal = 120 : 170 mg/dl
- 2 hours after CHO meal = 70 : 120 mg/dl
- Less than 50 mg/dl = hypoglycemia … may cause coma
- More than 200 mg/dl = hyperglycemia … loss in urine (UTI)
- More than 500 mg/dl = hyperosmolal coma

- ال hypoglycemial coma اعلى نوع من ال coma
- لو مريض اخذ insulin كتير يبقى ممكن يحصل لها hypoglycemia

- ***الطرق اللى بتنظم مستوى الجلوكوز فى الدم بنقسمها الى قسمين :***

1- Tissues : as adipose ; muscle ; kidney & liver
2- Hormones : as insulin & epinephrin

1- بالنسبة لل tissues :

a) GIT :

- prevent excessive hyperglycemia
- in stomach … slows evacuation & helps adsorbtion
- in intestine … slow digestion of polysaccharides
- muscle secretion of … gastric inhibitory polypeptide & glucagon like peptide 1 … slow evacuation
- معدل الامتصاص فى الامعاء لا يزيد عن 1g/Kg body weight / hour
- glucagon like peptide 1(GLP-1) … inhances insulin secretion , secreted from intestine mucosa , used nowadays in diabetes treatment

b) LIVER :

- most important in regulation
- fructose & galactose بيحولهم الى glucose ... ولو ماتحولوش الى جلوكوز بينزلو فى ال urine
- prevent excessive hyperglycemia after meals

- علشان بيعمل :

Oxidation

uptake ... عن طريق transporter 2 او برفع نشاط ال glucokinase او بحولو الى glucose 6-phosphate

- فى ال fasting بعمل العكس ... بزود ال glycogenolysis & glyconeogenesis

- ايه اهمية ال glucokinase لما مايشتغلش الا لو زاد الجلوكوز كتير ؟!
  - لان ده مابيخلنيش آخد الجلوكوز من الدم الا لو مش محتاجه